МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ (МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION (ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-9–2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 9

Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

(ISO 10993-9:1999, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 40-2011 от 29 ноября 2011 г.)

За принятие стандарта проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1263-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-9–2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-9:1999 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 10993-9–2009

Степень соответствия – идентичная (IDT).

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам приведены в дополнительном приложении ДА.

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в указателе «Национальные стандарты», а текст изменений – в информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ISO 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление единообразных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией их по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты серии ISO 10993 являются руководящими документами для прогнозирования и исследования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых изделий.

В серию ISO 10993 входят следующие части под общим названием «Оценка биологического действия медицинских изделий»:

Часть 1 – Оценка и исследования;

Часть 2 – Требования к обращению с животными;

Часть 3 – Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;

Часть 4 – Исследование изделий, взаимодействующих с кровью;

Часть 5 – Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*;

Часть 6 – Исследование местного действия после имплантации;

Часть 7 – Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;

Часть 9 – Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации;

Часть 10 – Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;

Часть 11 – Исследование общетоксического действия;

Часть 12 – Приготовление проб и стандартные образцы;

Часть 13 – Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий;

Часть 14 – Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики;

Часть 15 – Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов;

Часть 16 – Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания;

Часть 17 – Установление пороговых значений для вымываемых веществ;

Часть 18 – Исследование химических свойств материалов;

Часть 19 – Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов;

Часть 20 – Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий.

Настоящий стандарт устанавливает принципы идентификации и количественного определения продуктов деградации материалов, из которых изготовлены медицинские изделия (полимеры, керамика, металлы и сплавы).

Информацию, полученную в ходе этих исследований, используют для оценки биологического действия материалов и изделий.

Стандарт определяет необходимость проведения и объем исследований по идентификации и количественному определению продуктов деградации в зависимости от ряда условий.

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 9

Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 9. Framework for identification and quantification of potential degradation products

Дата введения – 2013-01-01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает основные принципы, на которых основаны специфические исследования по идентификации и количественной оценке продуктов деградации медицинских изделий.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

Стандарт не распространяется на:

- продукты биоинженерии на основе живой ткани;
- изучение возникновения продуктов деградации в результате механических процессов. Методики получения продуктов деградации этого типа изложены в стандартах на конкретные материалы;
- продукты миграции, которые не являются продуктами деградации.

В случаях, если стандарты на изделия конкретных видов содержат приемлемые методы идентификации и количественного определения продуктов деградации, их можно рассматривать как альтернативу.

Издание официальное

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на нормативные документы, содержащие положения, которые являются составной частью положений настоящего стандарта. В приведенные нормативные документы нельзя вносить любые исправления и дополнения. Однако допускается возможность использовать последние издания нормативной документации, приведенной ниже. При ссылках на новые положения последних изданий нормативных документов эта нормативная документация должна прилагаться. Члены ИСО и МЭК должны постоянно следить за сохранением юридической силы международных стандартов.

ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования)

ISO 10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 10993-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **деградация:** Разрушение материала.

3.2 **биодеградация:** Разрушение материала в результате воздействия биологической среды.

Примечание — Биодеградацию можно смоделировать в экспериментах *in vitro*.

3.3 **биорезорбируемое медицинское изделие:** Медицинское изделие, разрушающееся или рассасывающееся в биологической среде организма.

3.4 **продукт вымывания (выщелачивания):** Экстрагируемый компонент материала, не являющийся продуктом химической деградации.

3.5 **коррозия:** Действие химических и электрохимических реакций на металлы и сплавы.

Примечание — Иногда термин «коррозия» употребляют в более широком смысле для обозначения ухудшения качества других материалов. В настоящем стандарте он относится к металлам и сплавам.

3.6 **вещество:** Химический элемент, соединение или комплекс соединений.

3.7 **фрагмент изделия:** Одна или несколько частей изделия.

3.8 **продукт деградации:** Любая частица или химическое соединение, образовавшаяся при химическом разрушении исходного материала.

4 Принципы планирования исследования деградации

4.1 Общие положения

Подход к оценке деградации зависит от природы исследуемого материала, медицинского изделия, условий применения и локализации конкретного изделия в организме. Когда исследуют конкретное медицинское изделие и есть подробная информация о химическом составе среды, в которой изделие будет применяться, исследование проводят в условиях, моделирующих параметры данной среды.

По возможности при планировании исследований деградации используют стандарты для идентификации и количественного определения продуктов деградации определенных групп материалов, например ISO 10993-13 для полимеров, ISO 10993-14 —для керамики и ISO 10993-15 — для металлов и сплавов. При исследовании изделий, состоящих более чем из двух различных материалов, учитывают все соответствующие стандарты по деградации.

4.2 Предварительное рассмотрение

Неотъемлемой частью оценки биологической безопасности изделия является тщательное прогнозирование способности материала к деградации, включая ожидаемую и непредвиденную деструкцию.

Начальным этапом прогнозирования является оценка химических характеристик и известных механизмов деградации. Затем оценивают необходимость экспериментального исследования биодеградации и составляют его план. На основе обзора литературы и ознакомления с предыдущим опытом клинического применения аналогичных материалов может возникнуть необходимость дальнейшей биологической оценки продуктов деградации. Нет необходимости, а также не всегда существует возможность проводить изучение

деградации для всех изделий. Обоснования необходимости изучения деградации представлены в приложении А. Оценка необходимости проведения экспериментальных исследований деградации должна включать в себя обзор литературы и (или) ознакомление с данными об опыте клинического применения. Такая оценка может привести к заключению, что нет необходимости проведения экспериментальных исследований, когда изучаемое изделие успешно применяется в медицинской практике, а также имеются новые и опубликованные данные и аналогии с известными изделиями, материалами и продуктами деградации.

Руководство по оценке биологического действия продуктов деградации полимерных изделий (материалов) представлено в ISO 10993-13.

4.3 Планирование исследования

План исследования должен быть составлен и оформлен в соответствии с положениями 4.1. В плане указывают методы анализа, с помощью которых изучают следующие характеристики продуктов деградации:

a) химические и физико-химические свойства;

b) морфологию поверхности;

c) биохимические свойства.

В плане также излагают методы, используемые для получения продуктов деградации. В плане исследования изделий, состоящих из многих фрагментов, учитывают каждый фрагмент или материал, а также синергическое влияние различных фрагментов на деструкцию.

4.4 Характеристика продуктов деградации медицинских изделий

Продукты деградации, полученные в ходе исследования, могут представлять собой частицы, растворимые соединения или ионы. Для определения характеристик продуктов деградации используют соответствующие аналитические методы. Эти методы должны быть обоснованы и приведены в отчете об исследовании.

При составлении плана изучения деградации следует учесть влияние процесса деградации на биологические исследования.

Подходы к изучению биодеградации представлены в приложении В.

План должен включать в себя следующее:

a) идентификацию и характеристику изделия и (или) материала и предполагаемое применение;

b) идентификацию и характеристику возможного механизма деградации;

c) идентификацию и характеристику известных, вероятных и потенциальных продуктов деградации;

d) методы исследования.

Примечания

1 Степень и скорость миграции продуктов деградации зависят от таких факторов, как процессы производства, которые изменяют состав и структуру поверхности, миграция на поверхность из материала, химический состав физиологической среды и растворимость в ней и т. д.

2 Исследование может привести к заключению, что получено достаточное количество данных и нет необходимости в дальнейшем изучении.

5 Отчет об исследовании

В отчет об исследовании включают следующую информацию:

a) описание материала и (или) изделия в соответствии с пунктом B.2 приложения B, включая предполагаемое применение и вид контакта с организмом;

b) оценку деградации и выводы по результатам оценки;

c) идентификацию и количественное определение продуктов деградации (например, форма и состояние продуктов деградации, их стабильность и использованный контроль);

d) описание методов изучения деградации, условия исследования, тест–материалы и методики исследования, включая виды контроля;

e) описание методов анализа, включая пределы обнаружения и виды контроля;

f) документ о соответствии испытательной лаборатории системе управления качеством испытательных лабораторий и (или) руководство ISO 25;

g) краткое изложение результатов;

h) интерпретация и обсуждение результатов.

Приложение А
(обязательное)

Обоснование необходимости проведения исследования деградации

Необходимость проведения исследований деградации рассматривают, если:

a) изделие является рассасывающимся в биологической среде;

b) изделие предназначено для имплантации на срок, превышающий 30 сут;

c) есть информация о вероятной миграции токсичных веществ при контакте данного материала с организмом.

Изучение деградации необязательно, если:

a) количество возможных продуктов деградации предсказуемо и скорость образования продуктов деградации подобна той, которая известна из медицинской практики как безопасная;

b) если размеры и форма частиц подобны тем, безопасность которых доказана опытом применения в медицинской практике;

c) если уже существуют данные о деградации, в том числе о веществах и продуктах деградации при предполагаемом применении.

Необходимость исследований *in vivo* рассматривают на основе результатов *in vitro*.

По возможности при изучении теоретически предсказуемых процессов деградации учитывают эксперименты *in vitro*. Выполняя исследования *in vivo*, необходимо помнить о требованиях к защите животных (см. ISO 10993-2). Для определения вероятности деградации и идентификации предполагаемых продуктов деградации и ее скорости обосновывают необходимость проведения исследований *in vivo* и *in vitro*.

Приложение В
(справочное)

Дополнительная информация к плану изучения деградации

В.1 Общие положения

Настоящее приложение содержит положения, которые учитывают при оценке вероятной деградации. В случае отсутствия общей информации о деградации изделий и материалов, а также о биологическом действии возможных продуктов деградации проводят соответствующие экспериментальные исследования.

В.2 Описание медицинского изделия и (или) материала включает в себя:

a) наименование медицинского изделия и (или) материала;

b) назначение медицинского изделия;

c)предполагаемое применение;

d) предполагаемую биологическую среду;

e) состав материала;

f) подготовку материала (обработка, стерилизация);

g) состояние поверхности;

h) размеры;

i) отдельный фрагмент;

j) отдельный фрагмент, используемый в комбинации с другими;

k) оценку каждого материала, входящего в состав изделия, состоящего из нескольких фрагментов;

i) продолжительность контакта;

m) другие характеристики.

В.3 Оценка возможных и известных продуктов деградации

В.3.1 Изменение основной массы материала

Ожидаемые и непредвиденные изменения основной массы материала могут приводить к образованию продуктов деградации в виде частиц, а также влиять на стабильность поверхности. Изменения основной массы материала могут происходить, например:

– в процессе изготовления;

– во время стерилизации;

– при проведении имплантации и во время пребывания имплантата в организме;

– в результате биорезорбции;

– при хранении и в связи с нестабильностью;

– при изменении физического состояния (набухание, фазовый переход и т. д.).

В.3.2 Выход веществ с поверхности

Выход веществ с поверхности может происходить в следующих случаях:

– химические реакции;

– вымывание;

– миграцию;

– деполимеризация;

– отслаивание, отшелушивание.

В.3.3 Изделие, состоящее из нескольких компонентов или используемое вместе с другими изделиями

В дополнение к перечисленному необходимо рассмотреть следующие явления:

– разрушение структур;

– расслаивание;

– миграция веществ из одного фрагмента в другой.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	IDT	ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-2:2006 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными	—	*

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

Примечание – В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:

- IDT – идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 10993-13 Biological evaluation of medical devices. - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий)

[2] ISO 10993-14 Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики)

[3] ISO 10993-15 Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металла и сплавов)

[4] ISO Guide 25:1990 General requirements for competence of calibration and testing laboratories
(Общие требования к оценке технической компетентности испытательных лабораторий)

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.020 Р20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, имплантаты, деградация, биодеградация, продукт вымывания, коррозия